

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année Scolaire 1952 - 1953 — N° 41

POUVOIR PATHOGENE POUR LE LAPIN DU VIRUS DE L'HEPATITE CONTAGIEUSE DU CHIEN

(MALADIE DE RUBARTH)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 17 Avril 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jean-Claude RAUX

Né le 6 Juin 1928, à PARIS (Seine)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

1953

POUVOIR PATHOGENE POUR LE LAPIN
DU VIRUS DE L'HEPATITE CONTAGIEUSE
DU CHIEN (MALADIE DE RUBARTH)

POUVOIR PATHOGÈNE POUR LE LAPIN DU VIRUS DE L'HEPATITE CONTAGIEUSE DU CHIEN

(MALADIE DE RUBARTH)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 17 Avril 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jean-Claude RAUX

Né le 6 Juin 1928, à PARIS (Seine)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Éditeurs
42, quai Gailleton, 42

—
1953

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur. M. JUNG.

Professeurs honoraires { BASSET.
DOUVILLE.

PROFESSEURS

Physique, Chimie et Toxicologie, Pharmacie, Hygiène du lait	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Tératologie.	TAGAND.
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale.	JUNG.
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des viandes	LUCAM.
Parasitologie et Maladies parasitaires, Zoologie appliquée, Botanique, Clinique des maladies parasitaires.	EUZEBY.
Pathologie chirurgicale, Médecine opératoire et Ferrure, Séméiologie, Clinique chirurgicale..	COLLET.
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Séméiologie et Propédeutique, Jurisprudence vétérinaire, Médecine légale, Clinique médicale.	BRION.
Pathologie bovine, ovine, porcine, caprine, Maladie des oiseaux de basse-cour, Séméiologie, Médecine opératoire, Obstétrique, Clinique spéciale..	CUNY.
Maladies microbiennes, Police sanitaire, Microbiologie et pathologie générale, Clinique spéciale.	GORET.
Zootecnie et appréciation des animaux domestiques, aliments du bétail, agronomie et hygiène des animaux, économie rurale	JEAN-BLAIN.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BARONE, FERRANDO, BERTRAND, JOUBERT, Agrégés
MM. MAGAT, BOST, COULON, FERNEY, FLACHAT

ASSISTANTS

MM. COTTEREAU, VALENTIN.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur SEDALLIAN.
Premier Assesseur : M. le Professeur GORET.
Deuxième Assesseur : M. le Professeur LUCAM.



La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Témoignage de ma reconnaissance
et de mon grand amour filial.

A monsieur le Professeur SEDALLIAN

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
jury de thèse.

Hommage très respectueux.

A monsieur le Professeur GORET

Avec toute la gratitude que nous
inspire la paternelle bienveillance
qu'il nous accorde depuis quatre
années.

Respectueux témoignage de notre
reconnaissance et de notre grande
admiration.

A monsieur le Professeur LUCAM

Témoignage de reconnaissance
et gratitude.

A monsieur l'Agrégé-JOUBERT

Pour son enseignement et son
amitié qui nous sont également
précieux.

POUVOIR PATHOGENE POUR LE LAPIN
DU VIRUS DE L'HEPATITE CONTAGIEUSE
DU CHIEN (MALADIE DE RUBARTH)

INTRODUCTION

A la suite d'une série de recherches poursuivies par le professeur GORET et ses collaborateurs, il a été possible de démontrer le pouvoir pathogène pour le lapin du virus de Carré. L'Infection du lapin a été réalisée par inoculation de virus, issu, soit du névraxe de chiens atteints de la « forme nerveuse de la maladie », soit de la rate de furets expérimentalement infectés.

On sait qu'à côté du virus Carré et de ses variantes, il existe un virus distinct mais cependant *parent* du point de vue de son pouvoir pathogène et de sa biologie : le virus de l'Hépatite Contagieuse du Chien.

Il était intéressant de savoir si ce virus se montrait pathogène pour le lapin au même titre et dans les mêmes conditions que les virus du « Complexe » Carré. Dans la dernière partie de sa Thèse Vétérinaire, TOUCAS rapporte les efforts entrepris par lui en vue d'adapter au lapin, le virus de l'hépatite passé sur furet ou provenant directement de chiens atteints. Mais ses essais s'ils se révèlent encourageants, ne per-

mettent pas de conclure formellement en faveur de cette hypothèse.

Le but de notre travail est de rapporter la série d'expériences que nous avons entrepris sous la haute direction du Professeur GORET, au laboratoire de Bactériologie de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, et celles dirigées par M. L.-A. MARTIN à l'Institut Pasteur de Casablanca. Au cours de ces deux expérimentations, furent utilisées des souches authentiques de virus d'origine canine.

Nos essais aboutirent à des résultats positifs, concordants qui nous permettent d'affirmer aujourd'hui, que la réaction du lapin au virus de l'hépatite contagieuse, est absolument comparable à celle observée avec le virus de Carré.

Nous reconnaitrons toutefois que cette adaptation est infiniment plus délicate, en ce sens qu'elle n'est guère progressive et sans caractères stricts : l'élévation thermique n'a pas régulièrement la même importance, la période d'incubation varie dans des limites assez larges, les lésions ont encore moins de consistance que chez les lapins sacrifiés après inoculation de virus Carré.

Ces résultats n'apportent, certes, qu'une contribution fort modeste à l'étude du vaste problème. Qu'il nous soit permis cependant d'exprimer notre reconnaissance au professeur GORET, pour la confiance dont il a bien voulu nous honorer en nous laissant lui prêter un concours, si faible soit-il, dans un domaine de recherches où son nom fait de plus en plus auto-

rité ; ce fut pour nous un stimulant plus grand encore que l'intérêt du travail lui-même.

La première partie de ce travail donnera un bref rappel des résultats déjà obtenus dans la recherche d'une adaptation au lapin des virus neurotropes, des raisons qui permettaient d'espérer la même réussite avec le virus de l'hépatite qu'avec les virus du « complexe Carré ».

Nous rendons compte dans une seconde partie des travaux réalisés à Lyon et qui ont déjà fait l'objet d'une note à l'Académie Vétérinaire de France, publiée avec nos maîtres [1]. Enfin nous résumerons les expériences réalisées simultanément à Casablanca.

PREMIERE PARTIE

TRAVAUX ANTERIEURS

CHAPITRE PREMIER

SENSIBILITE DU LAPIN AUX VIRUS DU « COMPLEXE MALADIE »

Jusqu'en 1950, le furet fut le seul animal de laboratoire capable de permettre l'étude expérimentale de la maladie de Carré. La sensibilité de cet animal s'était révélée bien supérieure à celle du chien, qui est pourtant à l'état naturel, l'animal le plus redoutablement éprouvé par la « Maladie ».

Cependant, d'une part le prix de revient du furet est beaucoup trop élevé, le maniement en est trop difficile pour assurer aux chercheurs un matériel d'expérience absolument irréprochable, d'autre part, on a constaté maintes fois que les vaccins préparés à partir de souches passées sur furet, se révélaient dangereuses. P. GORET et ses collaborateurs ont montré à Lyon qu'une souche furet était capable d'être pathogène pour le chien après un ou deux passages [2].

Telles furent les raisons qui amenèrent à rechercher un autre animal de laboratoire répondant mieux aux exigences de l'expérimentation.

Antérieurement L.-A. MARTIN avait réussi avec G. BLANC [3], la transmission au lapin du virus poliomyélitique de l'homme, il réussissait ensuite à transmettre, par passage, au lapin un virus isolé du névraxe de chien atteint de forme nerveuse de la Maladie de Carré. Il soulignait, au surplus, que la réaction du lapin est semblable vis-à-vis de l'un et de l'autre virus. Frappé en effet par la ressemblance qui existe entre les deux maladies (poliomyélite humaine et maladie du jeune âge du chien), MARTIN avait voulu vérifier si le virus de Carré n'était pas lui aussi transmissible au lapin au même titre que le virus poliomyélitique au sujet desquels ses essais étaient révélés positifs.

« L'isolement et la transmission d'un virus de la moelle du chien au lapin est loin de réussir régulièrement, écrivait-il en 1950, les lapins peuvent, soit présenter une maladie décelable par la courbe thermique, soit se trouver immuns sans aucune maladie apparente, soit, enfin, ne pas être infectés et ne pas être immunisés lors d'une seconde injection ».

Dans une série de recherches, GORET, MARTIN, JOUBERT et TOUGAS confirment et précisent ce fait [4-5-6]. Ils parviennent à infecter le lapin d'une façon constante et concordante, tant par inoculation de virus de Carré issu du névraxe de chiens atteints de forme nerveuse (avec ou sans syndrome de « Hard Pad Disease ») que par inoculation de virus furet issu de la rate de cet animal, infecté expérimentalement. Ils soulignent que les virus isolés sur le lapin se comportent de façon identique qu'ils proviennent

de l'un ou de l'autre de ces deux syndromes ou d'une souche furet. Ils démontrent par des expériences d'immunité croisée active effectuées sur le lapin, l'identité de ces deux virus adaptés au lapin.

Ce fait confirmant l'opinion exprimée par GORET suivies sur le « *Complexe maladie des chiens* ». A savoir, qu'il existe un seul type antigénique de virus de Carré mais, en revanche, une grande variabilité de virulence du point de vue quantitatif mais surtout du point de vue qualitatif. Ceci expliquait la grande diversité observée dans les signes cliniques, les échecs assez souvent enregistrés, aussi, dans le domaine de la vaccination : cette intervention pratiquée par les vétérinaires, même dans ce qu'il est convenu d'appeler « les circonstances plus favorables », se solde parfois par un échec, alors qu'on s'est adressé, de plus, à un virus vivant d'origine animale.

Un gros travail venait d'être accompli, le nôtre n'en est que le modeste complément.

CHAPITRE II

LE VIRUS DE LA MALADIE DE RUBARTH ET SA TRANSMISSION AU FURET

On sait qu'à côté du virus de Carré et de ses variantes pathogènes, existe un virus distinct sévissant chez le chien : le virus de l'Hépatite Contagieuse.

Cette maladie a été étudiée en Suède par Rubarth, elle a été reconnue aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en Australie, FLORENT et LEUNEN ont réalisé à son sujet, en Belgique, une très belle étude expérimentale. En France, la maladie n'a encore fait l'objet d'aucune étude clinique vraiment détaillée, encore que sa présence dans notre pays soit fort vraisemblable. D'une part, des recherches de KETOVER au laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Ecole d'Alfort, ont permis de la déceler, d'autre part, il est permis de penser qu'un certain nombre d'Hépatonéphrites, rapportées chaque année au virus de Carré, soient dûes au virus étudié par RUBARTH.

On a pu reconnaître l'identité de ce virus avec celui de la Fox-encephalitis (GREEN). L'un et l'autre notamment seraient spécifiques des canidés et ne pourraient être transmis au furet. Mais GORET et

BUFFET ont montré que la transmission expérimentale de l'Hépatite Contagieuse était possible et l'ont réussie à plusieurs reprises (1950-1952) le procédé consistait à inoculer le virus au furet simultanément en intracranienne et en intra-péritonéale. Il a été possible ensuite de renoncer à la double inoculation. Ces auteurs décrivent la maladie occasionnée chez le furet « le premier signe est l'aspect de saleté repoussante présenté par le sujet : ventre rouge, humide, suintant.. plus tardivement survient la diarrhée... la truffe est parfois fendillée...aucune pustule n'apparaît au niveau du menton... Quand les paupières se ferment elles n'apparaissent pas *soudées* comme dans la maladie de Carré naturelle ». Les lésions macroscopiques essentielles le situent au niveau du foie (congestion, hépatite dégénératrice, périhépatite adhésive) et de la rate (splénomégalie, coloration foncée) un tel virus adapté au furet peut se montrer pathogène pour le chien (l'évolution et les lésions macroscopiques chez le chien inoculé reproduisent exactement celles observées dans la maladie naturelle et expérimentale).

En rappelant ces expériences déjà publiées et auxquelles nous n'avons pris aucune part, nous avons seulement voulu insister sur les modifications toute récentes apportées dans le domaine de l'étude du virus de RUBARTH. Ainsi, malgré de nettes différences entre celui-ci et le virus Carré, on peut rassembler un certain nombre de traits communs : Outre la possibilité de la transmission expérimentale au furet, rappelons que l'ovoculture du virus de Rubarth a pu

être réalisée (GORET-LUCAM) [7], que symptômes et lésions sont voisins de ceux rencontrés dans la maladie de Carré lorsque celle-ci comporte des accidents d'Hépatonéphrite. Il était donc intéressant de savoir si le virus de l'Hépatite contagieuse du chien, se montrait pathogène pour le lapin au même titre et dans les mêmes conditions que le virus de Carré et ses variantes et le virus poliomyélitique : En dépit de l'opinion admise, il s'était comporté, vis-à-vis du furet, d'une façon bien proche de celle du virus typique, il était juste d'admettre que son attitude soit encore plus homologable vis-à-vis du lapin.

CHAPITRE III

ESSAIS D'ADAPTATION AU LAPIN

BUFFET, dans sa thèse vétérinaire, avait déjà signalé que le lapin *devait* être sensible au virus de l'hépatite contagieuse. TOUCAS reprit cette hypothèse et s'efforça d'en démontrer l'exactitude en utilisant plusieurs souches qui provenaient, soit de furets, soit de chiots.

A) SOUCHES FURETS

1° *Essais tentés sur la souche de Rubarth.* - Ils furent les plus encourageants parmi tous les essais de TOUCAS. « les lapins inoculés avec de fortes doses de broyats d'organes virulents, prélevés sur des furets malades au laboratoire, ont d'abord accusé dans un délai moyen de 5 jours, une élévation thermique atteignant, dans la majorité des cas, 41° C et dépassant même cette température ».

Il semblait donc que la souche devait assurer la possibilité d'une adaptation du virus furet au lapin. Malheureusement, au septième passage, brusquement, les courbes thermiques cessent d'accuser une pointe : la souche qui devait, semblait-il, commencer à s'adap-

ter, est perdue. Il convient de retenir cependant les premiers résultats obtenus au début de l'expérience, ce qui est pour nous un argument de plus en faveur de l'hypothèse dont nous nous sommes chargés de vérifier l'exactitude.

2° *Essais tentés avec la souche Florent.* - Ces essais donnent des résultats positifs jusqu'au troisième passage : l'élévation thermique est forte, elle est accompagnée de lésions de splénomégalie qui signifient une réaction. Les ravages exercés par une épidémie de Pasteurellose réduisent ces efforts à néant, comme ils faillirent réduire les nôtres l'année suivante.

3° *Essais tentés avec la souche Fromm.* - Des expériences menées à partir de cette souche sont entravées, là encore, par des difficultés matérielles et doivent être considérées comme négatives.

B) SOUCHES CHIENS.

Des tentatives sont faites, également, à partir de la souche Fromm transmises par GORET, LUCAM, JOUBERT et OTT à de jeunes chiens à partir de furets infectés. Ces essais donnent des résultats semblables à ceux donnés précédemment : les premiers passages ont des réactions positives, mais, la malchance veut que la souche se perde sous l'effet de l'épidémie de Pasteurellose.

C) EXPÉRIENCES D'IMMUNITÉ CROISÉE.

Des lapins *chargés* avec du virus « Rubarth-furet » reçoivent une injection de contrôle avec les souches Carré du laboratoire ; ces expériences sont réalisées par TOUCAS et BUFFET.

Les lapins immunisés sont repris 3 semaines après leur inoculation et éprouvés avec les différents virus voisins :

— un lapin reçoit du Virus-Carré.

— un lapin reçoit un virus homologué par Toucas au virus-Carré.

— un lapin reçoit du virus de la Hard Pad Disease *lapinisé*.

Les trois lapins présentent une forte hyperthermie, le second meurt en cinq jours, le premier résiste de peu. Ils n'ont donc pas été protégés par l'inoculation du virus de l'Hépatite contagieuse adaptée au furet.

« Il semble, dit TOUCAS, que le manque de réaction des lapins à la première injection motive l'absence de l'immunité chez ces animaux. On conçoit cependant qu'il pourrait s'agir d'un virus différent du point de vue antigénique, du virus Carré fixe » [6].

Nous n'avons pu, malheureusement, dans nos propres expériences, obtenir des résultats qui permettent une conclusion catégorique à ce point de vue.

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE PREMIER

LA SOUCHE

Nous avons employé, pour nos expériences, le virus de la grippe Filovirus-Latent, obtenu par passage sur élève en laboratoire. Au sixième passage (FL-6) le mélange eau et glycérol 4-96% dans la glycérine est conservé en glacière pendant une durée de cinq mois (du 6 Juin au 7 Novembre 1961). Une telle conservation élimine la possibilité d'une persistance du virus. C'est à l'intérieur des organes prélevés l'incubation de ce mélange, le 7 novembre 1961, à un choc cellulaire se déroulant le 10 novembre, soit en 3 jours. Les lésions morphologiques typiques sont observées (hyperplasie et hyperplasmes hépatiques, versants hémorragiques dans le canal abdominal) macroscopiquement, et plus en nombre considérable les inclusions intracellulaires hémorragiques dans les cellules hépatiques.

Le foie et la rate de ce chiot sont émulsionnés à 30 pour cent dans la glycérine à 50 pour cent. Cette émulsion constitue le septième passage (FL-7) et servira de point de départ à nos essais sur le lapin. Aucun doute n'est permis, quant à la pureté et à la virulence de l'émulsion : en effet, FL-7 inoculé à un chiot le 20 novembre 1951, tue l'animal en 4 jours et l'on retrouve sur le cadavre les lésions et les inclusions caractéristiques.

CHAPITRE II

TECHNIQUES

La seule manifestation clinique que l'on puisse observer chez le lapin inoculé avec le virus Carré ou ses variantes est une élévation thermique de un ou deux degrés au-dessus de la température normale. Compte tenu de ce fait, nous avons repris, pour l'étude de l'hépatite contagieuse, la méthode de travail déjà utilisée à propos du virus Carré et de la Hard-Pad.

1° Nous avons chaque jour, matin et soir, enregistré systématiquement la température rectale de tous les lapins inoculés. Il s'agit là d'une besogne fastidieuse et peu glorieuse qui comporte, cependant, un avantage certain : traduire les résultats sur un graphique au langage duquel on n'a plus qu'à se soumettre. Toutefois, nous aurons l'occasion de mentionner au cours du récit de nos expériences, des difficultés nouvelles qui n'existaient pas dans l'étude du virus Carré et qui viennent, nous le répéterons encore, de l'adaptation plus lente, moins régulière, moins rigoureuse, du virus de l'hépatite contagieuse au lapin. Souvent, en effet, l'élévation thermique est

peu nette, parfois même, elle fait totalement défaut alors que l'animal présente à l'autopsie des lésions signant une réaction.; il nous est même arrivé de réaliser un passage sans relever, chez nos animaux, le moindre signe clinique favorable, de ne pas trouver mieux à l'autopsie qu'à la prise de température et cependant de retrouver dans la suite de la lignée les signes les plus authentiquement positifs.

2° Nous avons repris également le même matériel d'inoculation : un lapin ayant atteint une température suffisamment élevée (nous avons pu, malgré tout, arriver à déterminer progressivement le point optimum) est sacrifié. L'autopsie ayant été pratiquée, nous prélevons la rate et la moelle épinière en augmentant encore les précautions de rigoureuse aseptic qu'il est d'usage de prendre (la moelle est recueillie à l'aide d'une tige rigide stérile de sorte qu'elle n'est guère plus de quelques secondes entre son canal rachidien et la boîte de Pétri). Ces organes virulents sont finement broyés dans un mortier et l'on réalise une émulsion dans le sérum physiologique.

Nous avons eu l'occasion, au cours de deux années d'expérimentation, de chercher à déterminer la dose la plus favorable à l'infection, en pesant la quantité d'organes à employer et en additionnant le sérum physiologique en quantité variable. Il nous faut reconnaître qu'un tel dosage ne paraît, jusqu'à présent, avoir qu'une importance secondaire : nous avons essayé de découvrir la dose minima mortelle chez le lapin et cette tentative s'est soldée par un échec, en

ce sens qu'une dose infime avait réussi plus facilement, parfois, à infecter le lapin qu'une dose relativement considérable. Nous avons tenté, aussi, en comparant la virulence respective de la moelle et de la rate, de décider de l'opportunité de l'emploi de l'une ou de l'autre source de virus. Or, sans nous étendre sur les résultats obtenus, nous signalerons simplement : *l'équivalence* de ces matières (cela avait d'ailleurs été signalé à propos du virus Carré lapin) Si mince soit-il, l'avantage de cette constatation doit être souligné. Si pour une raison quelconque la rate se trouve souillée de germes, il est peu probable que la moelle soit, elle aussi, altérée, et son emploi permet la continuation de la lignée.

L'émulsion obtenue est filtrée sur gaze stérile, elle est ensuite inoculée au lapin par voie intra-péritonéale. On ne peut parler, du point de vue dose, nous l'avons vu, que de «2 cc. d'une émulsion assez épaisse». Ceci peut fort bien s'admettre si l'on veut considérer les grandes variations reconnues du point de vue anatomique (volume et degré de réaction de la rate) chez les animaux employés et même l'élévation thermique plus ou moins forte qui a été suivie de passage.

Pour plus de commodité, nous nous permettrons de rassembler, en un schéma type, la marche théorique de l'expérience en reproduisant une courbe de température caractéristique et en essayant ensuite de dissocier les signes les plus habituellement requis sur le cadavre.

1° SIGNES CHIMIQUES.

Le lapin est inoculé à la température de 38° 5. Dans les 48 heures qui suivent l'inoculation, se produit le plus souvent un clocher thermique plus ou moins important, dû à la résorption de protéines étrangères. La température redevient ensuite normale et au septième jour s'ébauche une élévation thermique qui parvient généralement à son point culminant au dixième jour. Cette élévation aura été progressive et aura atteint environ 41°. L'animal est alors sacrifié.

Cette allure clinique est celle que nous avons souvent observée, celle que nous souhaitons. Pourtant, il nous est arrivé, en demandant trop, d'attendre une élévation de 2° sans qu'elle survienne jamais et d'être ainsi obligé d'admettre, en examinant la courbe, vers le quinzième jour, que le bon moment pour sacrifier était celui où l'animal avait eu une température de 40°, sans plus. De sorte que nous avons appris à considérer, avant tout, l'élévation *progressive* de la température et l'allure de la courbe en ne tenant pas trop rigoureusement compte, lorsque ce fut nécessaire, du schéma que nous venons d'indiquer (incubation de 8 à 9 jours, élévation thermique jusqu'à 41°).

2° LÉSIONS.

La rate n'est pas exactement la même que chez le lapin infecté par le virus Carré. Elle est noirâtre, tuméfiée, grenue, hypertrophiée, comme dans cette maladie, pourtant ces caractères sont moins affirmes

et dans les réactions les plus parfaites on observe une rate « en cigare », qui a au moins doublé de volume, de couleur foncée, mais qui ne peut être confondue avec la rate énorme, noire, aux bords souvent découpés, du lapin inoculé avec le virus de la Maladie de Carré.

CHAPITRE III

EXPERIENCES PERSONNELLES

La difficulté de l'adaptation au lapin du virus de l'hépatite contagieuse, apparaît de façon éclatante à l'exposé de nos expériences. Certes, nous nous sommes heurtés à des difficultés supplémentaires, entraînées par des circonstances matérielles peu favorables. A plusieurs reprises, l'élevage du laboratoire de Bactériologie s'est trouvé dévasté par le Coryza et la Coccidiose, il est certain que bien des échecs, bien des retards leur sont dûs. Ceci étant dit, nous pouvons affirmer que l'adaptation au lapin est beaucoup plus malaisée en matière de virus de l'hépatite qu'en matière de virus de type Carré.

I - PREMIÈRE ET DEUXIÈME EXPÉRIENCES.

Six lapins sont inoculés chaque fois avec l'émulsion d'organes de chiens (FL-7). Cet essai ne paraît nous donner aucun résultat.

La courbe thermique est simplement ébauchée.

Les passages sont négatifs ou douteux (courbe étale).

Les lapins meurent sans raison ou frappés de Pasteurellose.

Nous décidons de faire une troisième expérience en étant moins exigeant sur la courbe thermique.

II - TROISIÈME EXPÉRIENCE.

Passage I - Sur six lapins, cinq se montrent sans intérêt ou meurent accidentellement. Le sixième nous paraît intéressant par sa courbe longue avec une élévation constante, progressive, survenant au sixième jour (voir courbe 1). La courbe reste étale à 40° les 8°, 9° et 10° jour, date à laquelle le lapin est sacrifié. La rate est légèrement réactionnelle, nous *passons* à 2 lapins (courbe 2).

Passage II - Sur deux lapins, un seul réagit : la température s'élève à 41° le 10° jour.

Passage III - Sur deux lapins, deux réagissent à 48 heures d'intervalle.

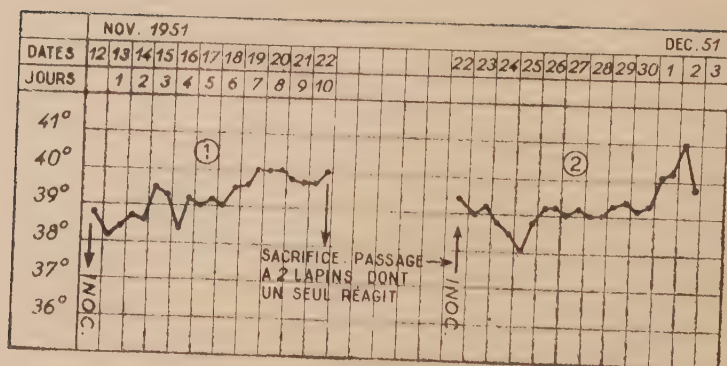
Passage IV - a) Deux lapins meurent en 48 heures (perforation intestinale).

b) Deux autres lapins réagissent mais plus faiblement que ceux du passage précédent. Ils sont sacrifiés le même jour.

Passage V - Sur quatre lapins :

trois meurent accidentellement.

— le quatrième, ayant reçu 1 milligramme seulement de tissu virulent, survit en donnant une réaction peu nette.

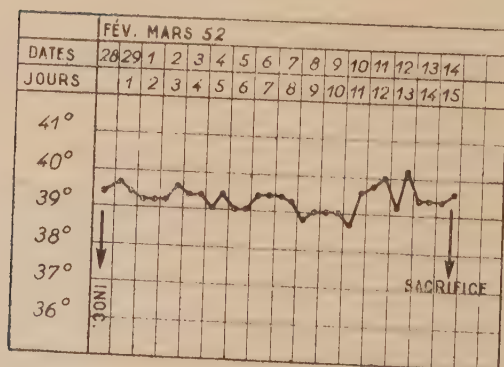


COURBE 1.

COURBE 2.

Premier passage.

Deuxième passage.



COURBE 3.

Ce passage est un exemple probant : les écueils essentiels de notre expérimentation s'y trouvent réunis.

— La possibilité d'une mort accidentelle au sein d'un milieu défavorable.

— Notre impuissance à déterminer l'importance de la dose à inoculer.

— Le danger d'une attente trop prolongée. Le lapin survivant à une température de 40°, le huitième jour elle s'y maintient à peine, le dixième jour elle est revenue à 39° 5, puis remonte à 39° 9 le onzième jour, enfin, elle devient fantaisiste. L'instant favorable au passage était le huitième jour malgré la faiblesse de la réaction thermique.

Passage VI - Il s'agit là d'un de ces « Blind Passage » auxquels nous avons été forcés de nous livrer à plusieurs reprises car, en plus de la courbe douteuse que nous venons de décrire, le lapin ne nous fournit que des organes médiocrement réactionnels. Or, la souche n'a pas été perdue (courbe 3).

Par conséquent, les organes gardent leur virulence après la poussée thermique.

Ils peuvent avoir une virulence sans rapport avec leur aspect anatomique.

Sur deux lapins issus de ce « passage aveugle », deux réagissent, mais médiocrement, la température ne dépasse guère 40° le neuvième jour et semble devoir commencer une chute le jour suivant. Les sujets sont sacrifiés, un mélange de leurs organes est réalisé, qui constitue le septième passage.

Passage VII - Sur deux lapins, un meurt accidentellement, le second donne une des réactions les plus nettes et les plus caractéristiques que nous ayons obtenues.

Passage VIII - On pourrait croire, dès lors, que l'adaptation s'est faite de façon stricte et constante, que les délais d'incubation et l'intensité de l'élévation thermique resteront sensiblement fixes. Il n'en est rien.

Sur deux lapins :

- un ne réagit pas.
- un réagit moyennement (40°5, splénomégalie)

Passage IX - Sur deux lapins :

- un ne réagit pas ;
- un réagit très nettement (41°);

Passage X - Les deux lapins réagissent, l'un au neuvième, l'autre au dixième jour.

Passage XI - a) Sur deux lapins :

- un succombe de Pasteurellose ;
- un réagit au huitième jour (40°,9).

b) Sur deux lapins, deux présentent une courbe étalée légèrement ascendante vers le quatorzième jour et constitue le plus bel exemple, au moment de leur sacrifice, de « passage aveugle » (courbe 4).

Passage XII - a) Sur deux lapins :

— un succombe accidentellement ;

— un ne réagit guère.

la série sera abandonnée au passage suivant.

b) Sur deux lapins issus, rappelons-le, d'un « passage aveugle » :

— un ne réagit pas ;

— le second, au contraire, donne une réaction absolument typique : la courbe de température est régulièrement ascendante jusqu'à 41°. La rate correspond, exactement elle aussi, au type que nous avons essayé de définir au début de ce chapitre.

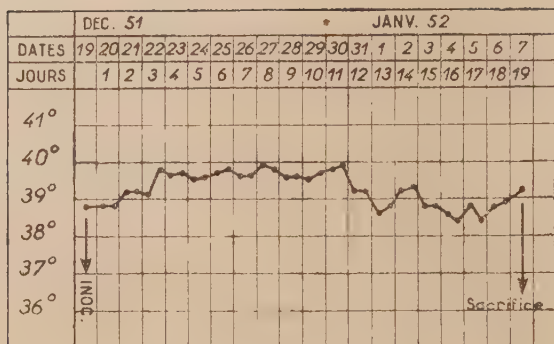
Passage XIII - Sur deux lapins :

— l'un meurt en 48 heures, sa rate est fortement tuméfiée. Le passage est tenté ;

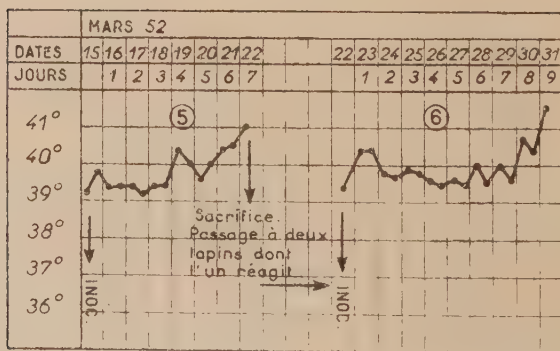
— l'autre offre une réaction thermique aussi belle que celle du passage précédent. La température atteint même 41° 6 le neuvième jour (courbe 6). L'animal est sacrifié, son cadavre est parfaitement sain et sa rate fortement réactionnelle.

Passage XIV - En même temps que deux lapins, un chiot à l'allaitement est inoculé avec le broyat rate-moelle épinière, à partir du lapin précédent :

— le chiot meurt dans un délai de cinq jours. On peut relever, sur son cadavre, des lésions hépatiques assez caractéristiques (congestion, adhérences) la sérosité hémorragique observée le plus souvent chez les chiens ayant succombé à la maladie natu-



COURBE 4.



COURBE 5.

COURBE 6.

Douzième passage

Treizième passage.

relle, se retrouve dans la cavité abdominale, toutefois, il a été impossible de déceler les inclusions nucléaires ;

— les deux lapins présentent une réaction thermique satisfaisante, chez l'un, notamment, la température atteint 41°.2.

Passage XV - Sur deux lapins, un seul semble réagir de façon nette.

Telle est la succession des phénomènes observés au cours de cette série de passages effectuée du 12 novembre 1951 au 15 avril 1952. Nous pouvons, dès à présent, affirmer, à la lueur de ces faits, que la réaction du lapin au virus de l'hépatite contagieuse est absolument comparable à celle observée si l'on inocule du virus Carré.

Après le clocher thermique dans les 48 heures qui suivent l'inoculation, le lapin subit, au bout de quelques jours, une réaction qui élève la température de 1 à 2 degrés. Parfois, l'animal succombe au moment de la chute thermique. Quoiqu'il en soit, on trouve généralement, à l'examen du cadavre, une rate tuméfiée, grenue, violacée, hypertrophiée.

Toutefois :

1° Les clochers thermiques paraissent, dans l'ensemble, moins accusés et l'adaptation semble plus difficile, l'élévation thermique ne survenant, le plus souvent, même après plusieurs passages, que 8 à 12 jours après l'inoculation.

L'allure de la courbe thermique demeure néanmoins la même.

2^e Plus fréquemment qu'avec le virus Carré, il arrive, qu'après plusieurs passages, on ne note aucune élévation de la température alors que l'animal est infecté, puisqu'un « passage aveugle » permet d'infecter un autre lapin.

3^e La lésion splénique est identique à celle rencontrée après une infection par le virus Carré, elle est cependant moins intense.

Le tableau, ci-joint, rend compte de la succession des passages et résume l'ensemble de notre expérimentation.

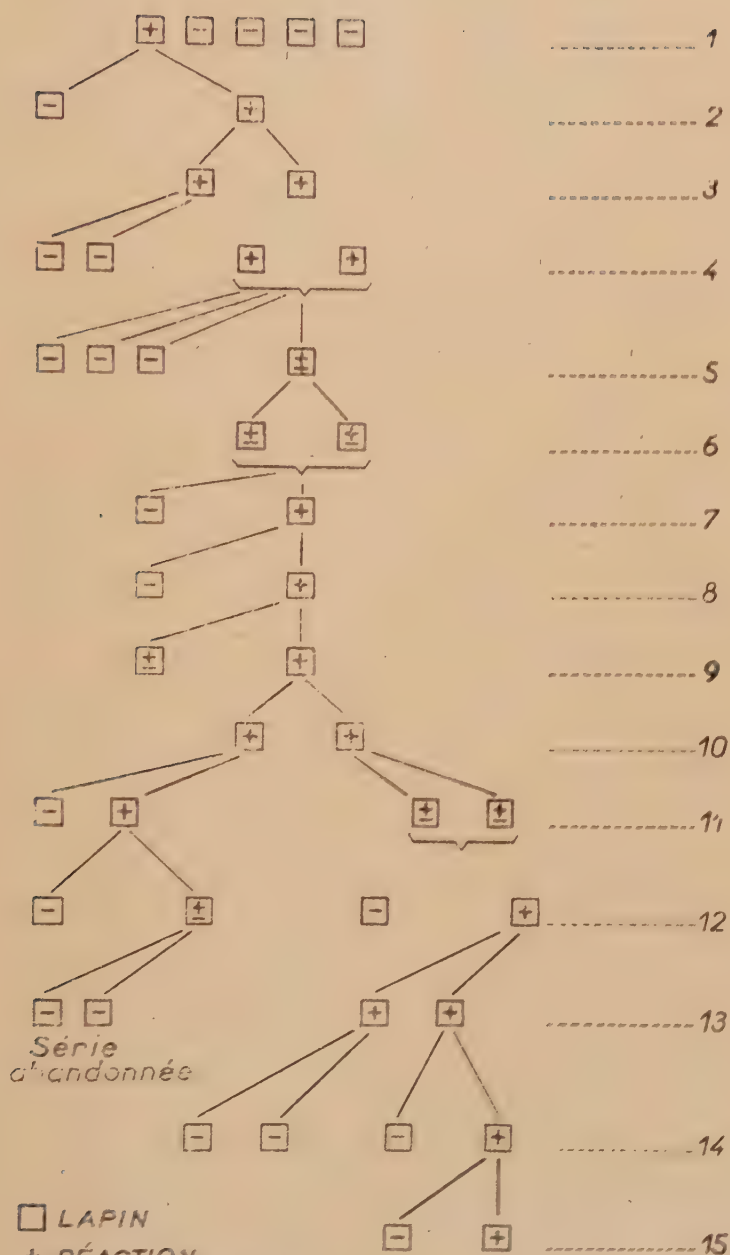


TABLEAU I.

TROISIEME PARTIE

EXPERIENCES REALISEES A CASABLANCA

Ces expériences sont effectuées à partir de la souche de virus isolée et identifiée au Maroc en 1952. L'isolement de cette souche est rapportée dans le *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* par L. A. MARTIN, P. GORET, J. HINTERMANN et G. DOUX.

D'une façon générale, les travaux sont réalisés dans les mêmes conditions expérimentales, toutefois, les lapins sont choisis d'un format nettement plus petit. On s'attache à déterminer la valeur optima du rapport du poids de la rate au poids du corps. Il est un fait que les lapins de 1.200 à 1.500 grammes se prêtaient certainement mieux à ce genre d'expériences, et les résultats plus rapidement encourageants, obtenus à l'Institut Pasteur de Casablanca, dans des conditions, par ailleurs, absolument identiques aux nôtres, semblent devoir le prouver.

Dès le départ, en effet, 2 lapins inoculés réagissent respectivement au huitième et au dixième jours après l'inoculation.

A partir de ces animaux, 13 passages en série ont pu être réalisés.

Au cours de ces essais on a assisté à une adaptation moins malaisée, plus constante aussi et plus complète que celle à laquelle nous avons travaillé à Lyon. Conformément aux résultats enregistrés l'année d'avant pour l'adaptation au virus de Carré, la période d'incubation s'est régulièrement raccourcie et l'hyperthermie s'est révélée, le plus souvent, très élevée. Au surplus, la mort des lapins inoculés est pratiquement constante.

Le virus adapté au lapin a été neutralisé par le sérum spécifique antihépatite contagieuse du chien (animaux chargés en virus souche RUBARTH, et par le sérum anti poliomyélitique spécifique préparé sur un âne avec un antigène singe.

Ces résultats complètent heureusement et confirment ceux que nous avons obtenus au Laboratoire de Bactériologie de l'Ecole de Lyon. Ils auraient étayé, s'il en était besoin, la certitude de l'adaptation au lapin du virus de l'hépatite contagieuse.

RESUME ET DISCUSSION

Nous rappellerons une vérité déjà énoncée par L.-A. MARTIN en 1950 et reprise ensuite par tous ceux qui ont expérimenté sur le lapin en matière de maladie des chiens.

Les lapins peuvent :

— soit présenter une maladie apparente (température) ;

— soit une maladie *totale*ment inapparente qui engendre cependant l'immunité.

Plusieurs facteurs expliquent cet état de chose :

1° Quantité et qualité du virus recueilli à l'origine.

2° Importance du milieu.

3° réceptivité individuelle de chaque lapin.

Nous avons vu personnellement sur deux lapins, l'un réagir de façon parfaite à l'inoculation d'un virus de qualité certaine et donner bien ensuite à une série de passages, tandis que son congénère ne réagit pas et n'est nullement immunisé. Le récit de notre expérimentation comporte un nombre très élevé d'exemples de ce genre.

Les résultats enregistrés à l'Institut Pasteur de Casablanca nous font regretter d'autant plus les tâtonnements, les retards infligés par des méfaits d'ordre matériel auxquels nous avons fait allusion et qui ne nous ont permis guère mieux qu'une ébauche, ne nous fixant pas notamment sur l'existence possible d'une immunité croisée chez le lapin entre le virus de l'hépatite contagieuse, le virus de Carré et le virus polio-myélitique.

Ces questions font actuellement l'objet de recherches.

CONCLUSIONS

I. — L'inoculation au lapin du virus de l'hépatite contagieuse du chien, provoque une infection dont l'allure et les caractères sont superposables à ceux observés lors de l'adaptation au lapin du virus Carré et du virus poliomyélitique.

II. — Toutefois, concernant l'adaptation de ces virus :

1° Les clochers thermiques semblent généralement moins importants.

2° Les délais d'incubation ne sont pas aussi nettement définis. Ils ne diminuent pas aussi graduellement jusqu'à un terme fixe après plusieurs passages.

3° La lésion splénique possède les mêmes caractères (splénomégalie, couleur foncée, aspect grenu) elle est cependant moins intense.

III. - Les mêmes essais poursuivis à l'Institut Pasteur du Maroc, ont permis de déceler une sensibilité plus nette encore du lapin que celle que nous avons mise en évidence. Le fait est dû à l'utilisation, au Maroc, de lapins d'un format plus petit.

Vu : -
LE RAPPORTEUR,
GORET.

Vu : LE DIRECTEUR :
DE L'ECOLE VÉTÉRINAIRE,
JUNG.

Vu :
Le Doyen,
HERMANN.

Vu :
Le Président de la Thèse,
SÉDALLIAN.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 25 Mars 1953

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. GORET, L. A. MARTIN, L. JOUBERT, L. TOUCAS et A. ROUX. — Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 1952, **25**, 393.
2. P. GORET, L. A. MARTIN, L. JOUBERT. — Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 1950, **23**, 295.
3. G. BLANC et L. A. MARTIN. — C. R. Acad. Sc., 1948, **227**, 242, et Arch. Inst. Pasteur Maroc 1950; **4**, 19.
4. P. GORET, A. BRION et L. JOUBERT. — Bull. Acad. Vét. 1950, **23**, 313.
5. L. A. MARTIN, P. GORET, L. JOUBERT et L. TOUCAS. — Bull. Acad. Vét., 1950, **23**, 299.
6. L. TOUCAS. — *Thèse Doct. Vét.* Lyon, 1952.
7. F. LUCAM et P. GORET. — Bull. Soc. Vét. Lyon 1950, **52**, 129.
8. KETOVER. — *Thèse doctorat vétérinaire*, Paris, 1948.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
<i>Première Partie.</i> — Travaux antérieurs	11
Chapitre I. — Sensibilité du lapin aux Virus du « Complexe Maladie »	11
Chapitre II. — Le Virus de la Maladie de Rubarth et sa transmission au Furet	14
Chapitre III. — Essais d'adaptation au lapin	17
<i>Deuxième Partie.</i> — Recherches personnelles	21
Chapitre I. — La souche	21
Chapitre II. — Techniques	23
Chapitre III. — Expériences personnelles	28
<i>Troisième Partie.</i> — Expériences réalisées à Casa- blanca.	39
RÉSUMÉ ET DISCUSSION	41
CONCLUSIONS	43
BIBLIOGRAPHIE	45

— Imprimerie BOSC Frères —
42, Quai Gailleton — LYON
